

## Propiyonik Asidemi Tanısı Konulan Bir Yenidoğan

A.Barış Akcan<sup>1</sup>, Suat Özdek<sup>1</sup>, Mustafa Kul<sup>1</sup>, Ferhan Karademir<sup>1</sup>, Gökhan Aydemir<sup>1</sup>, Selami Süleymanoğlu<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

**Adres:** A.Barış Akcan GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbiye Cd, Üsküdar, 34668, İstanbul, TÜRKİYE

**Tel:** +90-216 5422020 **Fax:** +90-216 3487880 **E-mail:** barisakc@gmail.com

### ÖZET:

*Doğumda sağlıklı iken 24 saatten sonra tonus kaybı belirmeye başlayan ,üçüncü gün emmede azalma ve kusma şikayeti ile kliniğimize başvuran 3000 gr zamanında doğan kız bebek fizik muayenesinde letarjik, hipotonik, turgoru azalmış, ağız mukozası kuru, ağrılı uyarana yanıtı azalmış ve takipneik olarak gözlemlendi. Yenidoğan refleksleri azalmıştı. Aile hikayesinde anne-baba arasında ikinci derece akraba evliliği ve babanın ikinci derece akrabalarında ani bebek ölümü hikayesi olan hastanın takibinde hipoglisemi, dirençli miyoklonik nöbetler, metabolik asidoz ve böbrek yetmezliği gelişti. Tandem mass spektrometrik (Tandem MS) analizi sonucu yüksek plazma C3-Propiyonil karnitin düzeyi saptandı. Ayrıca idrar organik asit incelemesinde 3-OH propiyonik asit, fumarik asit ve propiyonil glisin seviyelerinde artış gözlemlendi. Bu bulgular ışığında hastaya propiyonik asidemi tanısı kondu. Proteinden fakir diet, biotin tedavisi başlandı. Akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkemizde sağlıklı doğmuş ancak hipotonisi, emme güçlüğü ve konvülsiyonu olan yenidoğan veya herhangi bir risk faktörü yokken neonatal sepsis tablosu gelişen bebeklerde doğumsal metabolizma hastalıkları daima akılda tutulmalıdır.*

**Anahtar Kelimeler:** *İnfant, yenidoğan, metabolik hastalıklar*

### ABSTRACT:

#### *A Newborn Was Diagnosed as Propionic Acidemia*

*3000 gr term female infant while healthy at birth, after 24 hours the loss of tonus began to appear had referred to us breastfeeding difficulties, vomiting at third day. On her physical examination she was hypotonic, decreased turgor, dry mouth, decreased response to painful stimuli and tachypneic. Neonatal reflexes were decreased. In family history, there was second degree consanguinity between her parents. In her father's second degree relatives sudden infant death history was seen. During follow-up, she developed hypoglycemia, persistent myoclonic convulsions, metabolic acidosis, renal failure. On tandem mass spectrometric analysis (Tandem MS), C3-propionyl carnitin level was increased. Urine organic acid analysis revealed increased 3-OH propionic acid, fumaric acid, and propionylglycine levels. She was diagnosed as propionic acidemia and a protein restricted diet and biotin supplementations were started. In our country, where the prevalence of consanguineous marriages is very high, inborn errors of metabolism should be strongly considered in all of those full term neonates and children who develop hypotonia, failure to thrive and convulsion after an uneventful labor, as well as in those developing signs and symptoms of neonatal sepsis without any risk factors baby.*

**Key Words:** *İnfant, newborn, metabolic diseases*

### GİRİŞ

Propiyonik asidemi, propiyonil CoA karboksilaz (PCC) enzim eksikliği sonucu propiyonik asit birikimine sebep olan ve nadir görülen bir organik asit metabolizma bozukluğu hastalığıdır<sup>1,2,3</sup>. Genellikle yenidoğan dönemi ya da süt çocukluğu döneminde ortaya çıkmaktadır. Hastalar emmede azalma, kusma, aktivitede azalma şikayetleri ile başvurabilirler. Türkiye'de ki insidansı 1/50.000-100.000 arasında değişmektedir<sup>4,5</sup>. Dünya da

prevalansı ise 1/35000-75000 arasında değişmektedir. PCCA ve PCCB genlerindeki mutasyonlar nedeniyle hafif formları olabilir ve gerçek insidansın 1/18000 olduğu tahmin edilmektedir. Kromozom 13q32 üstünde yer alan PCCA genine ait ve kromozom 3q13.3-q22 üstünde yer alan PCCB genine ait mutasyonlar bildirilmiştir<sup>6,7</sup>. Her iki genomdan kaynaklanan mutasyonlara bağlı olarak propiyonik asidemi tabloları geliştiği

gözlenmiştir. Hastaların anne-babasinda akraba evliliği hikayesi ve özellikle yenidoğan döneminde açıklanamayan kardeş ölümü öyküsü mevcuttur<sup>8,9</sup>. Biriken propiyonil-CoA veya metabolitleri; hipoglisemi, hiperamonyemi ve hiperglisinemiye yol açabilir<sup>10,11,12</sup>. Rahatsızlık yenidoğan döneminde sıklıkla beslenme güçlüğü, kusma, letarji, hipotoni, metabolik ketoasidoz ve hiperamonyemi ile ortaya çıkar. Uzun dönem komplikasyonları santral sinir sistemini etkilemekte, beslenme problemleri ve katabolik durumlarda metabolik kriz tablolarına yol açabilmektedir<sup>13,14</sup>.

Bu makale de propiyonik asidemi tanısı alan bir yenidoğan olgusu ailesinden “bilgilendirilmiş olur” alınarak sunulmuştur. Akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkemizde, sağlıklı doğmuş ancak ilerleyen günlerde hipotonisite, emme güçlüğü ve konvülsiyon gelişen yenidoğanlarda veya herhangi bir risk faktörü yokken neonatal sepsis tablosu gelişen bebeklerde doğumsal metabolizma hastalıklarınının daima akılda tutulması gerektiği vurgulanmıştır.

## VAKA TAKDİMİ

24 yaşındaki annenin, birinci gebeliğinden birinci yaşayan olarak son adet tarihine göre 39 haftalık normal spontan vaginal yol ile 3000 gr ağırlığında doğan kız bebek, doğumunun ikinci gününde genel durum bozukluğu ve emmeme şikayeti ile GATA Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği'ne başvurdu. Aile hikayesinde anne-baba arasında ikinci derece akraba evliliği (hala-dayı çocuğu) ve babanın teyze ve anneannesinde ani bebek ölümleri hikayesi tespit edildi. Fizik muayenesinde hasta genel durumu kötü, letarjik ve hipotonikti. Takipnesi olan olgunun solunum sesleri bilateral kabalaşmıştı. Her iki kalp sesi mevcuttu ve üfürüm duyulmamaktaydı. Dalak muayene de ele gelmemekte, traube aralığı açık, karaciğer ise kot altında 2 cm kadar ele gelmekteydi. Emme, arama, yakalama ve Moro refleksleri hipoaktif olarak gözlemlendi. Geniş frontal ve epikantal katlantılar, burun kökü basıklığı dikkat çekmekteydi. Kan biyokimya incelemesinde Glukoz: 11mg/dl, Üre: 101mg/dl, Kreatin: 4,95 mg/dl, AST: 51 U/lit, ALT: 20 U/lit, Na: 156 mmol/lit, K: 4.9 mmol/lit,

Ca: 7.6 mg/dl, CK: 1175 U/lit, LDH: 1800 U/lit olarak saptandı. Tam kan sayımında ise, lökosit sayısı: 19,400/mm<sup>3</sup>, eritrosit sayısı: 5,200.000/mm<sup>3</sup>, Hb: 15,4 gr/dl, Htc: % 46,9 MCV: 109 fl, trombositler: 415,000 / mm<sup>3</sup> idi. C-reaktif protein 6 mg/dl olarak tespit edildi. Hastaya 2 cc/kg/doz intravenöz olarak %10 dekstroz verildi. Hastanın myoklonik nöbetleri olması nedeniyle fenobarbital yüklendi, sonrasında idame dozunda devam edildi. Kan gazında, ilk başvuru anında metabolik asidoz saptandı [Ph:7,08,PO<sub>2</sub>:98 mm Hg, PCO<sub>2</sub>:14 mmHg, HCO<sub>3</sub>:4,2 mEq/L, BE:-23.7 mEq/L Laktat: 38 µmol/L (4-20µmol/L)]. İdrar tahlilinde keton saptanmadı. Hastanın idrar ve kan kültürleri alınıp ampisilin-sefotaksim tedavisi başlandı. İdrar ve kan kültüründe üreme olmadı. İkinci gün çekilen kraniyal tomografisinde supratentorial ödem gözlemlendi. Yapılan ekokardiyografik inceleme de sekundum atriyal septal defekt (ASD) ve hemodinamik açıdan önemi olmayan patent duktus arteriosus (PDA) gözlemlendi. Solunum sıkıntısı artan hastanın kan amonyak değeri 337 mmol/lit ölçüldü. Hastaya kan değişimi uygulandı. Detoksifikasyon tedavisi amaçlı IV Na benzoat (250 mg/kg) ve arginin hidroklorit (360 mg/kg) başlandı. Glukoz infüzyonu 10 mg/kg/dakika olacak şekilde ayarlandı. Protein alımı kısıtlandı. Karnitin (100 mg/kg), zorlu diürez (1mg/kg furasemid), hidroksikobalamin (1mg) ve oral biotin (5mg) eklendi. Ciddi metabolik asidozu olduğu için NaHCO<sub>3</sub> eklendi. Sonrasında bakılan amonyak değeri 464 mmol/lit olarak gözlemlendi. Hastanın klinik tablosunun giderek bozulması, amonyak kan düzeyinin yüksek seyretmesi, asidozu olduğu için hastaya periton dializi başlandı. Hastanın Tandem MS ile kanda aminoasit/açıl karnitin analizinde C3 karnitin düzeyinde artış (27.7 mcmol/lit), idrar organik asit incelemesinde 3-OH propiyonik asit, fumarik asit ve propiyonil glisin seviyelerinde artış saptandı. Kantitatif aminoasit incelemesinde glisin:1016 mmol/lit ölçüldü. İzlemde kan amonyak değerleri düzeldi. Hastaya propiyonik asidemi tanısı konularak 0.3 gr/kg/gün'den esansiyel aminoasit, 30 kal/kg/gün'den enerji, 50 cc/kg/gün'den sıvı içeren enerji karışımı, serbest anne sütü ve biotin 10mg/gün olacak şekilde diyeti düzenlendi. Kliniği düzelen hasta beş aydır ayaktan izlenmekte ve genel durumu ve

beslenmesi iyi olarak gözlenmektedir. Başını dik tutmakta, anne ile göz teması bulunmakta ve destekli olarak oturabilmektedir. Tedaviye uyumu ve büyümesi oldukça iyidir ve yeni bir atak geçirmemiştir. Gelecek kontrolünde kranial MRI çekilmesi planlanmaktadır.

## TARTIŞMA

Doğumda sağlıklı iken, ilk 24 saatte tonus kaybı belirginleşen, 2. gününde emmede azalma ve kusma şikayeti başlayan yenidoğanın, yapılan tetkiklerinde hipoglisemi, hiperamonyemi, metabolik asidoz saptanan ve ailede ani bebek ölümü sendromu mevcut olan hastamızda ön planda asidoz yapan nedenler düşünüldü. Sepsis ön tanısından alınan kültürlerinde üreme olmaması, konjenital kalp hastalığı tanısından ise yapılan ekokardiografik inceleme de ciddi bir bulgu olmaması ile uzaklaşıldı. Hastanın inatçı asidozun devam etmesi, hipoglisemi ve hiperamonyemi nedeniyle hastada metabolik hastalık ön planda düşünüldü.

Asit baz dengesi bozuklukları hasta yenidoğanda sıklıkla izlenmektedir. Bozukluk çoğu kez respiratuvar ve metabolik komponenti olan asidozdur. Ancak açıklanamayan, persistan metabolik asidoz kalıtsal metabolik hastalıkların sık izlenen bulgusudur. Anyon açığının hesaplanması ayırıcı tanıda yardımcı olur. Renal ve intestinal bikarbonat kaybı ile olan asidozda anyon açığı normaldir. Organik asidemi, primer laktik asidoz nedeni ile gelişen metabolik asidozlarda erken devrede anyon açığı artmıştır. İnleyen ve solunum sıkıntısı olan bir bebekte; normal doku perfüzyonu ile birlikte inatçı metabolik asidozun olması organik asidemi ya da konjenital laktik asidozu düşündürür. Ketoasidozlu veya ketoasidozu olmadan hiperamonyemi olan her yenidoğanda ise propiyonik asidemi düşünülmelidir. Propiyonik asit; izölösin, valin, threonin, metionin aminoasitlerinin metabolizmasında ve kolesterol katabolizmasında yer alan bir ara metabolittir<sup>15</sup>. Normal süreçte, biotine kofaktör olarak ihtiyaç duyan propiyonil-CoA karboksilaz (PCC) enzimi tarafından metilmalonik aside karboksile edilir. Propiyonik asidemi, PCC eksikliği sonucu gelişen

otozomal resesif bir hastalıktır<sup>15</sup>. Karboksilaz geninin iki alt ünitesinde birçok genetik mutasyon gerçekleşebilir ve bu da propiyonil CoA karboksilaz enziminin fonksiyonlarını değişik derecelerde etkileyebilir. Metabolik yollarda ki defektler toksik metabolitlerin oluşmasına neden olur. Propiyonik asit, metilsitrik asit ve propiyonilglisin, propiyonik asidemili infantların plasma ve idrarlarında belirgin artmış olarak tespit edilebilir. İdrar propiyonat düzeyi normal olabildiği halde, metil malonat düzeyinde eş zamanlı bir artış olmaksızın, plazma düzeyi daima artar. Kesin tanı kültür ortamında fibroblast veya lökositlerde PCC aktivitesi ölçülerek konulmaktadır. Aynı zamanda amnion sıvısında propiyonatın tek metaboliti olan metilsitratı saptayarak ve amnion sıvısının hücrelerinde enzim etkinliğinin yetersiz olduğunu göstererek prenatal tanı sağlanabilmektedir. Bizim olgumuzda da propiyonik asidemi karakteristik metabolitleri hem serumda hem de idrar örneğinde artmış olarak tespit edilmiştir.

Hastalar kusma, dehidratasyon, letarji, ensefalopati ile başvurabilirler. Hastalığın klinik bulguları aynı aile içinde bile değişkenlik gösterebilir. Fakat genellikle erken yaşta başlayan hastalıkta klinik daha gürültülü olabilmektedir<sup>13,16,17</sup>. Hiperamonemi, ketoasidoz ve trombositopeni propiyonemik asideminin en önemli bulgularıdır<sup>15,16</sup>. Olgumuzda hiperamonemi, ketoasidoz tespit edilmiştir. Ayrıca asfiktik olmayan bir yenidoğanda plazma laktat düzeyinin yüksek olması başka bir organ yetmezliği yoksa kalıtsal metabolik hastalık aranmasını gerektirir. Olgumuzda kan laktat düzeyi: 38 µmol/L (4-20µmol/L) olarak ölçülmüştür. Laktik asidoz heterojen bir grup bozukluktur. Pekçok bozukluk dokuya spesifiktir. Enzim eksikliği sadece santral sinir sisteminde olabilir. Laktik asidozlu infant tanı almadan kaybedilirse cilt, kas, karaciğer dokusu alıp saklanmalıdır, bu örneklerde yapılacak enzim ve/veya DNA çalışması ile tanıya ulaşmak mümkün olabilir. Organik asidemi ya da organik asidüri terimi idrarda organik asitlerin atılımı ile karakterize bir grup hastalığı tanımlar. Organik asidemilerin çoğu dallı zincirli amino asit ve lizin aminoasitlerinin katabolizmasında yer alan enzim defektleri sonucu oluşur. Dallı zincirli

organik asidemilerin en sık görülenleri Akça ağacı şurubu hastalığı (MSUD), propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi (MMA) ve izovalerik asidemi (İVA)'dir. Dallı zincirli aminoasit metabolizması bozukluklarına bağlı organik asidemilerde klinik semptomlara metabolik asidozis, hipoglisemi, ketosis, hiperamonyemi gibi kimyasal bulgular eşlik eder. Klinik bulguların çoğunluğu hastalığa özgü olmayan bulgular olmakla birlikte, enzim eksikliğine özgü bazı önemli belirtiler de bulunabilir. Organik asidemilerin çoğu yenidoğan döneminde sistemik hastalık tablosu ve ensefalopati ile klinik bulgu verir ve tedavi edilmediklerinde ölümlerle sonuçlanırlar. Propiyonik asidemi ve MMA' li hastalarda balık ağzı, geniş frontal, epikantal katlantılar, burun kökü basıklığı ve uzun filtrum ile karakterize tipik yüz görünümü gelişir. Organik asidemilerde idrarda, MSUD'de çemen, İVA'de terli ayak, glutarik asidemi tip II'de ise terli ayak kokusu alınır. Hastalarda amonyak yüksekliği, metabolik asidoz, idrarda ketonüri, hipoglisemi, laktik asit, pirüvik asit artışı sık tesbit edilen laboratuvar bulgularıdır. Özgül organik asitlerin saptanması ve enzim tayinleri ile kesin tanıya gidilir. Olgumuza, amonyak yüksekliği, fizik muayene bulguları, metabolik asidoz tablosu, idrarında spesifik koku olmaması ve hastalığa özgül organik asitlerin idrar ve kan örneklerinde saptanması ile propiyonik asidemi tanısı konuldu.

Tedaviye cevap iyi bile olsa orta ağır düzeyde mental retardasyon yaşamın ileriki dönemlerinde beklenen bir bulgudur. Nörogelişimsel hasar daha çok hiperamonyemi ve asidoz atakları sonucu oluşan anormal metabolitlerin beyine zarar vermesine bağlıdır 13. Propiyonik asidemi ve metilmalonik asidemi gibi hastalıklarda, hiperamonyemi metabolik dekompanzasyonun yol açtığı ana klinik problemdir. Amonyak yüksekliği ve buna maruz kalınan süre, bebek beyninin gelişimini bozan ve nörolojik prognozu belirleyen bir faktördür 17,18,19. Akut hiperamonyemi acil ve hızlı olarak düzeltilmelidir. Tedavinin amacı amonyağı vücuttan uzaklaştırmak ve uygun kaloriyi sağlamaktır (Glukoz infüzyonu ve parenteral lipid tedavisi ile -yağ asidi oksidifikasyon defektleri-dışlandıktan sonra). Böbreklerin amonyağı süzme miktarı az olduğu için, yüksek renal klerensi olan maddeler kullanılarak amonyak vücuttan

uzaklaştırılmalıdır. Na benzoat, Na fenilbütirat, Arginin HCL, neonatal hiperamonyemi tedavisinde ilk basamaktır. Eğer bu tedavilerden acil ve hızlı bir şekilde cevap alınmazsa diyaliz gündeme gelmektedir 20. Olgumuzda da periton diyalizi oldukça etkili olarak uygulanmış ve klinik düzelmeye doğru orantılı olarak plazma amonyak seviyesi gerilemiştir. Erken tanı ve tedavi uzun dönem prognoz açısından çok önemlidir 13,21. Düşük proteinli diyet (1-2 mg/kg/gün), biotin desteği (10 mg/gün) hemen başlatılmalıdır. Gelişen enfeksiyonlara erken tanı konulmalı ve hızla tedavi edilmelidir. Biotine cevapsız hastalarda; izölösün, threonin ve metionin alımı kısıtlanmalıdır. Diyetin hemen düzenlenmesi klinik semptomlar ve laboratuvar bulgularını düzeltebilir. Tedavinin başarısı kandaki propiyonik asit seviyesiyle de değerlendirilebilir 22. Günümüzde yeni tedavi seçenekleri de denenmeye başlamıştır. N-karbamilglutamat (NCG) tedavisi akut hiperamonyemili bir grup propiyonemik asidemili hastada da kullanılmış ve faydalı sonuçlar elde edilmiştir 23,24,25 . Hastaların uzun süreli izleminde büyüme ve nörolojik gelişimlerinin yakın takibi ve ilgili metabolit için biyokimyasal monitorizasyon şarttır. Hastaların uzun süreli takiplerinde diyet uzmanları ve doktorların yakın işbirliği hayati önem taşımaktadır.

## SONUÇ

Akraba evliliği oranı ülkemizde oldukça sıktır. Hastalığın otozomal resesif geçişli olması göz önüne alındığında sağlıklı doğan ancak doğum sonrası birkaç gün içinde uyku hali, beslenme güçlüğü, hipotoni ve konvülsiyon şikayetleri ile başvuran hastalarda doğumsal metabolizma hastalıkları mutlaka hatırlanmalıdır 26. Ayrıca, organik asidemilerin ayırıcı tanısında yenidoğan döneminin bilinen hastalıklarından olan sepsis, pnömoni, hipoksik ensefalopati ve doğumsal kalp hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Metabolik ve nörolojik bulguları olan her durum organik asidemilerin ayırıcı tanısında yer almalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Wolf B, Hsia YE, Sweetman L, Gravel R, Haris DJ, Nyhan WL. Propionic acidemia: a clinical update. *J Pediatr* 1981; 99; 835-846.

2. Özalp İ, Coşkun T, Tokol S, Demircin G, Mönch E. Inherited metabolic disorders in Turkey. *J Inherit Metab Dis* 1990; 13; 732-738.
3. Fenton WA, Gravel WA, Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate in metabolism. In: Scriver CR, Beudet AL, Sly WS, Vale D, eds. New York: McGraw-Hill, 2001; 2165-2193.
4. Tokatlı A, Coşkun T, Özalp İ. A retrospective evaluation of 78 cases with organic acidemia. *Turk J Med Sc* 1993; 18; 47-53.
5. Kalkanoglu S, Coşkun T, Tokatlı A, Topcu M, Özalp İ. The profiles of organic acidemia patients in Turkey: a 23 year experience. *BMJG* 1998; 1; 175-177. 00-2-deoxyglucose (18FDG) PET scan of the brain in propionic acidemia: clinical and MRI correlations. *Brain Dev* 1999; 21; 312-317.
9. Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in the diagnosis of organic acidemias. Experiences from 107 patients. *Brain DAEV* 1994; 16; 104-124.
10. Lehnert W, Sperl W, Suormala T, Baumgartner R. Propionic acidemia: clinical, biochemical and therapeutic aspects. Experience in 30 patients. *Eur J Pediatr* 1994; 153; 68-80.
11. Sweetman L, Williams JC. Branched chain organic acidurias. In: Scriver CR, Beudet AL, Sly WS, Vale D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001; 2125-2163.
12. Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, eds. *Inborn Metabolic Diseases*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2000; 196-212.
13. North KN, Korson MS, Gopal YR, Rohr FJ, Brazelton TB, Waisbren SE, et al. Neonatal-onset propionic acidemia: neurologic and developmental profiles, and implications for management. *J Pediatr* 1995; 126; 916-922.
14. Sass JO, Hofmann M, Skladal D, Mayatepek E, Schwahn B, Sperl W. Propionic acidemia revisited: a workshop report. *Clin Pediatr* 2004; 43; 837-843.
15. Fenton WA, Rosenberg LE. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (7<sup>th</sup> ed). New York: McGraw-Hill; 1995; 1423-451.
16. Matsuoka OT, Yamaguchi A, Castellano AL, Sadeck LS, Ramos JL, Leone CR. Propionic acidemia in the neonatal period. *Rev Hosp Clin Fac Sao Paulo* 1998; 53; 195-198.
17. Gebhardt B, Dittrich S, Parbel S, Vlaho S, Matsika O, Bohles H. N-carbamylglutamate protects patients with decompensated propionic aciduria from hyperammonaemia. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28; 241-244
18. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr* 2003; 162; 410-416.
19. Filippi L, Gozzini E, Fiorini P, Malvagia S, la Marca G, Donati MA. N-carbamylglutamate in emergency management of hyperammonemia in neonatal acute onset propionic and methylmalonic aciduria. *Neonatology* 2010; 97; 286-290.
20. Clarke JTR. Acute metabolic illness in the newborn. In: Clarke JTR (ed). *A Clinical guide to inherited metabolic disease* (3th ed). Cambridge: Cambridge University Press, 2006; 198-214.
21. Akman İ, İmamoglu S, Demirkol M, Alpay H, Özek E. Neonatal onset propionic acidemia without acidosis: a case report. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2002; 44; 339-342.
22. Leonard JV, Walter JH, McKiernan PJ. The management of organic acidemias: the role of transplantation. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24; 309-311.
23. Gebhardt B, Vlaho S, Fischer D, Sewell A, Böhles H. N-carbamylglutamate enhances ammonia detoxification in a patient with decompensated methylmalonic aciduria. *Mol Genet Metab* 2003; 79; 303-304.
24. Gebhardt B, Dittrich S, Parbel S, Vlaho S, Matsika O, Bohles H. N-carbamylglutamate protects patients with decompensated propionic aciduria from hyperammonaemia. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28; 241-244.
25. Schwahn BC, Pieterse L, Bisset WM, Galloway PG, Robinson PH. Biochemical efficacy of N-carbamylglutamate in neonatal severe hyperammonaemia due to propionic acidemia. *Eur J Pediatr* 2010; 169; 133-134.
26. Miyazaki T, Ohura T, Kobayashi M, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Hata I, et al. Fatal propionic acidemia in mice lacking propionyl-CoA carboxylase and its rescue by postnatal, liver-specific supplementation via a transgene. *J Biol Chem* 2001; 276; 35995-35999.

